

LA PIVAMPICILLINE

Etude pharmacocinétique et clinique

THÈSE

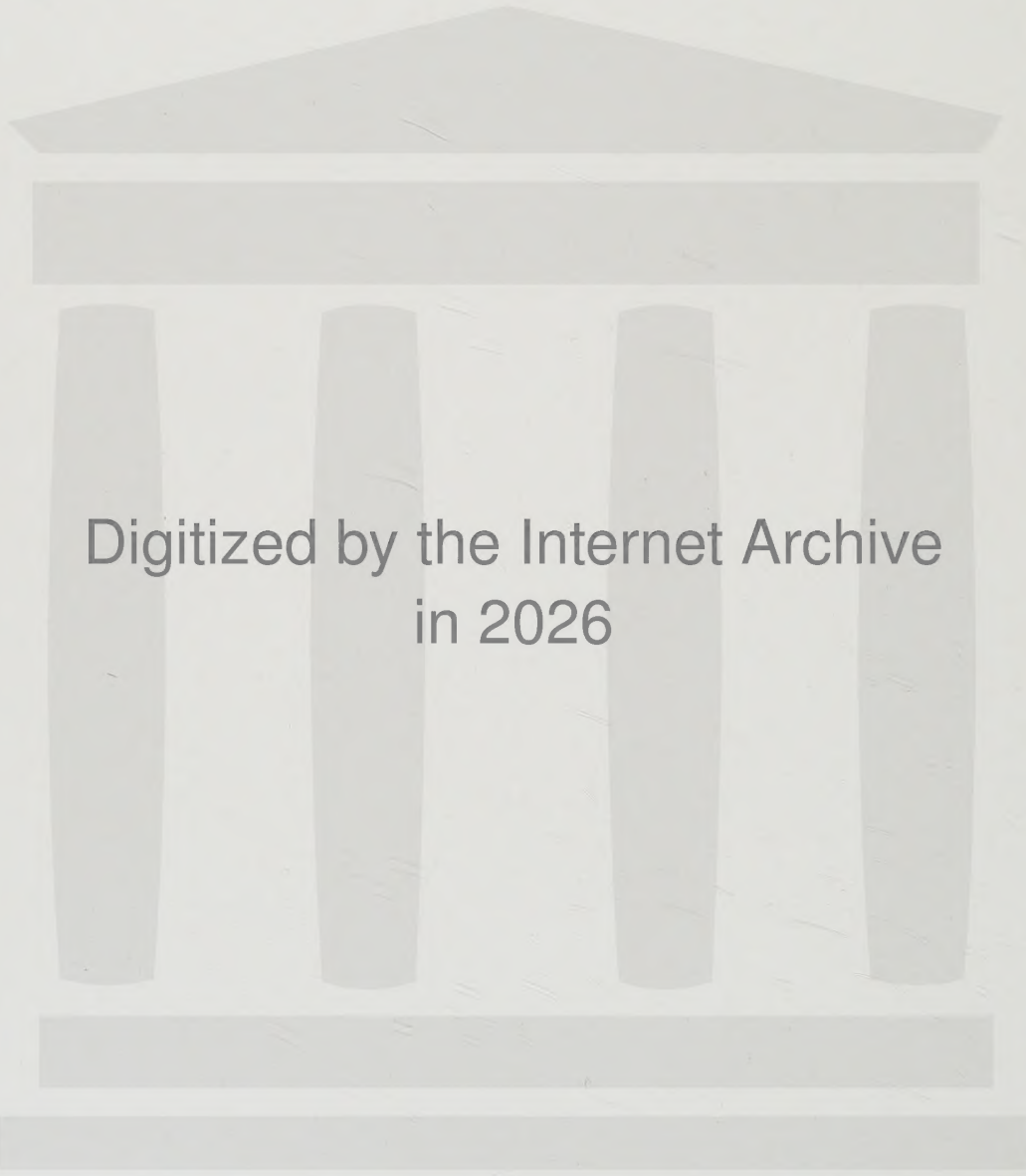
PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Georges GAUDIN

d'AYENT (Valais)

THÈSE N° 3389



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545902_0008

LA PIVAMPICILLINE

Etude pharmacocinétique et clinique

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Georges GAUDIN

d'AYENT (Valais)

THÈSE N° 3389

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean Fabre, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Le doyen:

William Geisendorf

Genève, le 20 février 1974

Thèse N° 3389



A mes parents.

A ma femme.

Que le professeur Jean Fabre veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués, le goût au travail qu'il nous a inculqué, comme pour la bienveillance qu'il nous a témoignée lors de l'élaboration de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Mademoiselle H. Rudarth, licenciée ès science, pour sa précieuse collaboration et la grande part qu'elle a prise à l'élaboration de ce travail.

La pivampicilline

The Pivampicillin/Pharmacokinetic and Clinical Study

G. Gaudin

Résumé

La pivampicilline est l'ester pivaloyloxyméthyle de l'ampicilline. Prise par voie orale, elle est rapidement absorbée, puis hydrolysée en ampicilline et formaldéhyde après avoir quitté la lumière intestinale. L'étude pharmacocinétique de la pivampicilline chez vingt sujets démontre une absorption digestive proche de 100 %, au lieu de 45 à 60 % pour l'ampicilline. La prise de 350 mg de pivampicilline à jeun détermine des pics sériques de 3,4 à 5,8 µ/ml (plus de deux fois supérieurs à ceux qu'on observe après une dose correspondante d'ampicilline) avec une demi-vie de décroissance sérique de 50 minutes. Six heures après la prise, les urines contiennent encore des taux d'antibiotiques dépassant plusieurs fois les concentrations bactéricides pour les germes sensibles à l'ampicilline. Ces valeurs sont doublées lorsqu'on augmente la dose à 700 mg.

L'absorption digestive du médicament n'est pas diminuée mais légèrement retardée lorsque la prise a lieu pendant la digestion.

On observe dans ces conditions une discrète prolongation de la demi-vie de décroissance sérique. Trente observations cliniques illustrent l'efficacité et la tolérance satisfaisante de la pivampicilline. Par rapport à l'ampicilline, sa meilleure absorption digestive limite la fréquence des effets secondaires intestinaux.

L'ampicilline (D-aminobenzyl-pénicilline), isolée en 1961 par Rolinson et Stevens (27), ne se distingue de la pénicilline G (benzyl-pénicilline) du point de vue chimique que par la présence d'un groupe aminé dans sa chaîne latérale. Elle possède pourtant des caractéristiques bien différentes: une bonne stabilité en milieu acide (20) qui permet son administration per os et surtout un large spectre antibactérien. Un peu moins efficace que la pénicilline G contre la plupart des bactéries gram positif, elle se révèle active vis-à-vis de la plupart des germes gram négatif, particulièrement H.

Summary

Pivampicillin is the pivaloyloxymethyl ester of ampicillin. Taken orally, it is rapidly absorbed and then hydrolysed to ampicillin and formaldehyde after having left the intestinal lumen. The pharmacokinetic study of pivampicillin in 20 subjects shows a digestive absorption close to 100 %, instead of 45 to 60 % for ampicillin. Serum peaks of 3,4 to 5,8 µg/ml are reached after the taking of 250 mg of pivampicillin in the fasting subject (over the double observed after a corresponding dose of ampicillin) and with a half-life of serum decrease of 45 minutes. Six hours after administration the urine still contains amounts of antibiotics well over the bactericidal concentrations for germs sensitive to ampicillin. These figures are doubled with an increase of dosage to 700 mg. The digestive absorption of this drug is not decreased but only delayed slightly when the administration takes place during digestion.

Under these conditions a discreet lengthening of the half-life of serum decrease is observed. Thirty clinical observations illustrate the efficiency and the satisfactory tolerance of pivampicillin. As compared to ampicillin, its better digestive absorption decreases the frequency of intestinal secondary effects.

influenzae, Salmonella, Shigella, Proteus mirabilis, certaines Klebsiella ainsi que la plupart des souches E. Coli (19, 27). Au contraire d'autres composés semi-synthétiques (oxacilline, cloxacilline, méthicilline, nafcilline), elle est inactivée par les pénicillinases et ne montre donc aucune efficacité à l'égard des bactéries produisant cet enzyme.

Comme toutes les pénicillines, l'ampicilline n'exerce aucun effet oto et néphro-toxique (18, 19, 32).

Grâce à ces avantages, l'ampicilline occupe une position majeure dans l'arsenal thérapeutique.

Cependant un sérieux inconvénient subsistait: l'absorption digestive du médicament, donné sous forme de trihydrate d'ampicilline, est très incomplète. En effet, la quantité d'ampicilline récupérée dans les urines après administration orale n'atteint environ que la moitié de celle qu'on trouve après injection d'une dose correspondante, proportion particulièrement médiocre parmi les antibiotiques (8, 12, 19, 21, 26). Cette absorption incomplète diminue d'autant l'efficacité thérapeutique et provoque une forte concentration du médicament dans l'intestin, perturbant la flore, irritant la muqueuse localement et créant ainsi des effets secondaires indésirables.

Ces dernières années ont été marquées par des efforts considérables en vue d'améliorer l'absorption digestive des divers antibiotiques. L'exemple des tétracyclines constitue un modèle dans ce domaine. De minimes différences dans leurs formules chimiques modifient profondément leur comportement: l'absorption de la chlortétracycline (isolée par Dugar en 1948) est inférieure à 30 % alors que la doxycycline (isolée par von Schach von Wittenau en 1961, employée en clinique depuis 1966) atteint 90 à 95 % de la dose ingérée (9, 10, 14, 29).

L'absorption digestive des pénicillines est inférieure à celle des récentes tétracyclines. La pénicilline G ou la carbénicilline subissent une importante destruction au contact de l'acidité du suc gastrique, si bien que les taux sériques sont 5 fois plus faibles si la dose est donnée per os au lieu d'être injectée (11). La pénicilline V (phénoxy-méthyl-pénicilline) est acidostable mais son absorption digestive ne dépasse pas 50 à 60 % (7).

Le phénomène de mauvaise absorption se double de celui d'une absorption irrégulière, parfois très basse chez certains sujets (30), particularité décevante qui n'a pas reçu d'explication satisfaisante à ce jour, en dehors des situations où une préparation galénique inadéquate retarde la dégradation des comprimés (7), de celle où intervient une interaction médicamenteuse (cholestyramine, métoclopropamide, bicarbonate de soude) (2) et de certaines anomalies digestives (24). Les constatations que nous avons pu faire montrent qu'il en va probablement de même pour l'ampicilline.

Von Daehne et coll. (5, 6) se sont attachés à améliorer l'absorption digestive de l'ampicilline. Partant de l'idée que l'antibiotique était mal absorbé en raison de son caractère bipolaire, ils ont réduit cette polarité par un blocage transitoire du groupe carboxyl grâce à une estérification. Malheureusement, les esters ainsi obtenus ne possédaient qu'un faible pouvoir antibiotique. La solution du problème fut trouvée par la synthèse d'un ester qui subit une rapide hydrolyse après avoir pénétré dans la paroi digestive: l'ester pivaloyloxyméthyle de l'ampicilline ou pivampicilline.

Il s'agit d'une substance cristalline, incolore, aisément soluble dans l'eau et d'un goût amer. Son pK_a est 7,0 et son pH 3,5 en solution aqueuse à 5 %. Un milligramme de pivampicilline correspond à 0,7 mg

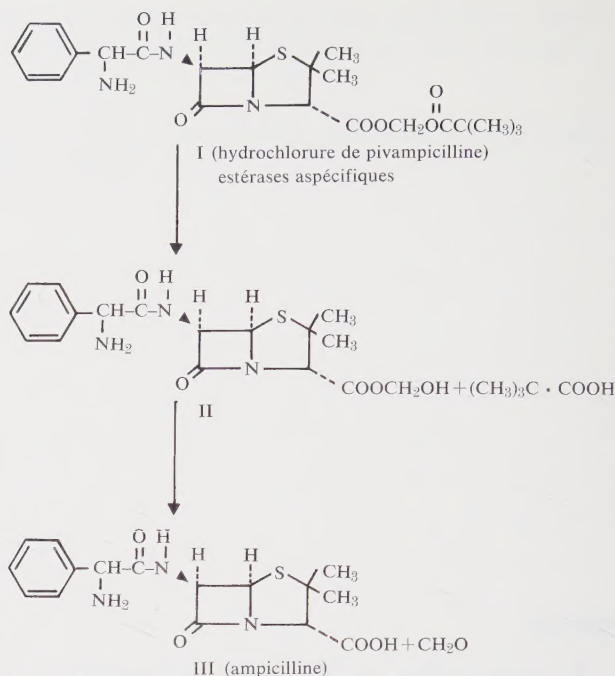


Fig. 1. La pivampicilline (I) est rapidement hydrolysée dans du sang ou dans divers homogénats de tissus. L'hydrolyse est catalysée par des estérases aspécifiques. Bien que son mécanisme ne soit pas encore complètement élucidé, il est admis que les enzymes séparent de la molécule I l'acide pivalique (acide triméthylacétique), formant ainsi un ester hydroxyméthyle II instable qui se fractionne spontanément en ampicilline III + formaldéhyde (d'après Frederiksen et coll.) (13).

d'ampicilline. Administrée par voie orale, la pivampicilline est pratiquement absorbée en totalité (13,12). Sous l'influence d'estérases non spécifiques (fig. 1), elle est immédiatement hydrolysée en ampicilline et formaldéhyde peu après avoir franchi la muqueuse digestive: ce qui se traduit par des taux d'antibiotiques dans le plasma et les urines supérieurs à ceux que détermine l'ampicilline non modifiée.

Nous nous proposons dans ce travail de préciser la pharmacocinétique de la pivampicilline, en étudiant particulièrement le moment de la prise par rapport aux repas et celle que produisent la répétition des doses ou les modifications de posologie. Nous rapporterons d'autre part nos premières observations cliniques sur l'efficacité et la tolérance de cet antibiotique.

Etude pharmacocinétique

Méthode

Cette étude porte sur 20 volontaires de sexe masculin, âgés de 23 à 35 ans, d'un poids moyen de 70 kg (59 kg à 79 kg), en bonne santé, ne présentant pas d'antécédant allergique vis-à-vis des pénicillines ou des céphalosporines et n'ayant pris aucun médicament durant les trois jours précédant les tests. Selon une randomisation permettant d'établir des comparaisons

sans l'influence du poids du sujet, nous avons établi deux groupes de dix volontaires. Les sujets du groupe 1 ont reçu une capsule de 350 mg d'hydrochlorure de pivampicilline (Pivatil® MK 191) représentant l'équivalent molaire de 250 mg d'ampicilline à 8 heures, après 12 heures de jeûne, et à 14 heures, deux heures après le repas de midi. Les sujets du groupe II ont reçu à deux reprises des quantités molaires équivalentes à 500 mg d'ampicilline, soit une dose double des sujets du groupe I, selon le même horaire. Pendant la durée des tests, les sujets n'accomplissent aucun effort physique, ils prennent un petit déjeuner à 10 h, un repas entre 11 h 30 et 12 h et un à 19 h.

Des échantillons de sang sont prélevés immédiatement avant l'administration de pivampicilline, 1, 2, 3, 4, et 6 heures après la première dose, puis 1, 2, 3, 4, et 6 heures après la deuxième dose pour déterminer les taux sériques d'ampicilline.

Les dosages urinaires d'antibiotique ont eu lieu dans les échantillons émis avant la médication puis 1, 2, 3, et 6 heures après la première et la deuxième dose, enfin de 6 à 18 heures après la deuxième dose.

Tous les échantillons sont placés au réfrigérateur immédiatement après leur prélèvement. L'ampicilline y est dosée par une méthode microbiologique de diffusion sur plaque de gélose avec *Bacillus subtilis* comme germe test.

Résultats

Groupe I

Concentrations sériques. Une heure après ingestion de 350 mg de pivampicilline, les taux sériques atteignent chez les 10 sujets à jeun 3,49 $\mu\text{g/ml}$ en moyenne. Leur maximum se situe 6 fois 1 heure et 4 fois 2 heures après la prise, jamais plus tard. Ce maximum mesure 4,32 $\mu\text{g/ml}$ (de 3,4 à 5,8 $\mu\text{g/ml}$), il est identique pour les sujets qui l'ont atteint en 1 heure et pour ceux qui l'ont atteint en 2 heures. Le groupe est donc homogène. Les concentrations sériques s'abaissent ensuite progressivement pour devenir partiellement nulles 6 heures après la prise. La période pendant laquelle les taux sériques sont égaux ou supérieurs à 1 $\mu\text{g/ml}$ durent en moyenne 157 minutes, soit un peu moins de la moitié des 6 heures envisagées (fig. 2).

Lors de la deuxième prise de 350 mg de pivampicilline, 6 heures après la première, les 10 sujets ne sont plus à jeun; ils ont pris 2 heures auparavant un repas relativement léger. On est frappé par la différence dans le comportement des taux sériques de pivampicilline (fig. 2): 1 heure après cette deuxième prise, ils n'atteignent seulement que 1,59 $\mu\text{g/ml}$ en moyenne puis 2,93 $\mu\text{g/ml}$ à 2 heures. Leur maximum moyen ne dépasse pas 3,66 $\mu\text{g/ml}$. Il ne se situe que dans un seul cas 1 h après la prise (et c'est le taux le plus élevé, à 4,7 $\mu\text{g/ml}$), dans 6 à 2 h, dans 2 à 3 h et dans 1 à 4 h après cette prise (ce dernier est celui dont le taux maximum est le plus bas, à 2,5 $\mu\text{g/ml}$). Six heures après

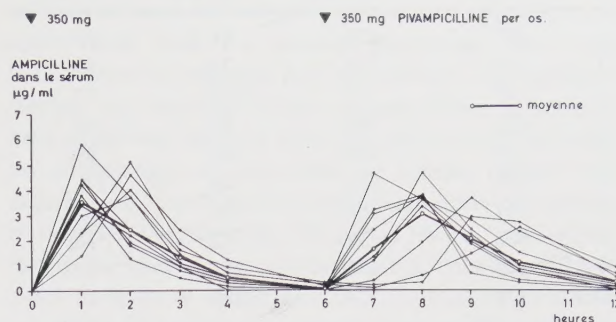


Fig. 2. Taux sériques d'ampicilline chez 10 sujets après prise orale de 350 mg de pivampicilline à jeun (0 h), puis 2 h après le repas (6 h).

cette deuxième prise, les taux sériques sont encore décelables dans tous les cas, à 0,30 $\mu\text{g/ml}$ en moyenne. Les concentrations d'antibiotique dans le sérum sont égales ou supérieures à 1 $\mu\text{g/ml}$ pendant 185 minutes.

Le temps de demi-vie de décroissance dans le sérum a été mesuré pour la période située entre 3 et 6 h après la prise. Il est plus bref, à 52 minutes en moyenne, après la première prise qu'après la deuxième, où il atteint 58 minutes. Pourtant, la différence entre ces 2 valeurs n'est pas significative.

En mesurant la surface circonscrite par les courbes des taux sériques, on constate que la quantité globale d'antibiotique absorbée ne présente pas de différence selon que le médicament a été pris après 12 h de jeûne ou 2 h après un repas. Il ne s'agit que d'un retard dans l'absorption et d'une élimination un peu plus lente lors de la deuxième prise.

Élimination urinaire. L'excrétion urinaire d'ampicilline en 24 h représente 309 mg en moyenne, soit 62 % de la dose ingérée (maximum 70 %, minimum 52 %). Nous verrons qu'elle correspond à une

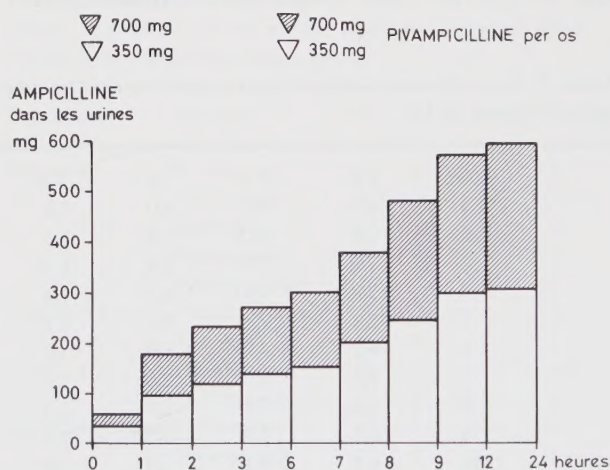


Fig. 3. Excrétion urinaire d'ampicilline (cumulative) après prise orale de 350 mg de pivampicilline à 0 et 6 h (colonnes blanches) ou de 700 mg de pivampicilline à 0 et 6 h (colonnes hachurées). 350 mg de pivampicilline correspondent à 250 mg d'ampicilline.

Table 1. Concentration urinaire d'impacilline (en $\mu\text{g/ml}$) chez 10 sujets après une prise de 350 mg de pivampicilline.

No	0—1 h	1—2 h	2—3 h	3—6 h
1	697	520	41	25
2	129	132	73	43
3	45	77	36	35
4	622	760	64	41
5	167	186	105	95
6	436	222	69	101
7	121	564	316	35
8	368	55	72	16
9	105	455	272	34
10	549	159	281	67

absorption de l'antibiotique pratiquement complète. 45 % de l'élimination urinaire totale a lieu dans les 6 heures qui suivent la première prise, 52 % dans les 6 heures qui suivent la deuxième prise et 3 % seulement dans les 12 heures suivantes (fig. 3). C'est dire que l'excrétion urinaire de l'ampicilline est pratiquement terminée 6 heures après l'ingestion du médicament.

Au cours des six premières heures, les concentrations urinaires d'antibiotique atteignent occasionnellement jusqu'à 760 $\mu\text{g/ml}$ et ne s'abaissent dans aucun cas et dans aucun moment en dessous de 15 $\mu\text{g/ml}$; bien entendu, elles connaissent de très grandes variations dues aux différences de diurèse (table 1). L'analyse des modalités d'excrétion urinaire permet de retrouver le retard d'absorption postprandiale que mettaient en évidence les taux sériques: dans l'heure qui suit la première prise, l'élimination moyenne atteint 38 mg; en revanche, cette valeur ne dépasse pas 10 mg après la seconde prise.

Groupe II

Concentrations sériques. Les sujets du second groupe ont pris 700 mg de pivampicilline à 2 reprises. Leurs taux sériques sont dans l'ensemble 2 fois supérieurs à

Table 3. Concentration urinaire d'ampicilline (en $\mu\text{g/ml}$) chez 10 sujets après une prise de 700 mg de pivampicilline.

No	0—1 h	1—2 h	2—3 h	3—6 h
1	233	283	133	111
2	118	271	238	176
3	110	196	256	58
4	449	313	270	77
5	610	498	292	61
6	843	221	122	81
7	1018	541	624	97
8	470	256	916	149
9	1016	1907	305	47
10	1344	2828	96	63

ceux du groupe I, avec des maximums situés entre 6,2 et 10,3 $\mu\text{g/ml}$, à 8,3 $\mu\text{g/ml}$ en moyenne. Ils se situent 3 fois 1 h et 7 fois 2 h après la prise. La double dose prise à jeun entraîne la même absorption homogène que la dose simple (fig. 4).

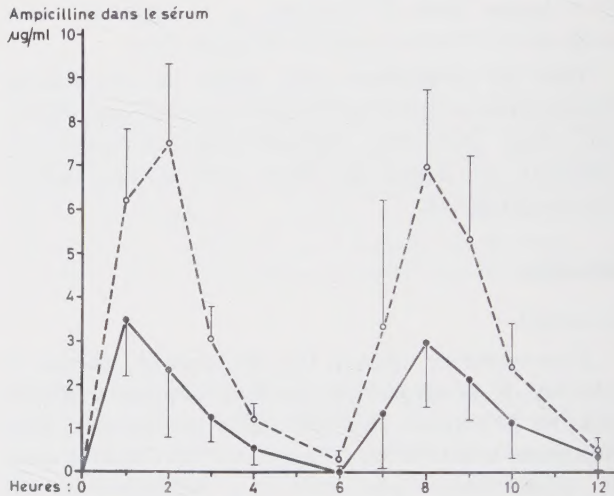


Fig. 4. Taux sériques d'ampicilline (moyenne et écart type) après absorption orale de 350 mg (—) ou de 700 mg (-----) de pivampicilline à 0 et 6 h.

Table 2. Taux sériques d'ampicilline en $\mu\text{g/ml}$ après une prise de 700 mg de pivampicilline à jeun (0 h) puis 2 heures après un repas (6 h).

No.	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	7 h	8 h	9 h	10 h	12 h
1	4,1	8,1	4,0	1,8	0,6	0,7	9,7	5,8	2,3	0,5
2	3,4	10,3	3,9	1,3	0,4	0,3	8,5	7,8	4,2	0,8
3	7,2	7,6	2,8	1,2	0,1	1,6	4,0	2,8	1,4	0,3
4	7,2	9,6	3,4	1,4	0,3	0,3	7,7	5,3	1,8	0,4
5	5,4	9,9	3,2	1,1	0,2	4,0	5,9	4,4	2,4	0,5
6	6,2	4,2	1,9	0,6	0,3	9,0	5,3	2,1	0,7	0,1
7	9,2	8,0	2,3	1,1	0,3	3,1	6,8	6,0	2,9	0,8
8	6,6	7,8	2,9	1,3	0,2	6,4	7,4	4,5	2,3	0,5
9	6,1	7,7	3,5	1,5	0,3	2,7	6,8	7,6	3,3	0,7
10	6,5	6,4	2,4	0,9	0,3	4,9	4,5	6,8	3,0	0,7
Moyenne	6,19	7,96	3,03	1,22	0,30	3,3	6,9	5,28	2,43	0,53
Ecart type	1,64	1,79	0,70	0,33	0,13	1,71	2,85	1,86	1,00	0,23

Le retard d'absorption observé lors de la prise postprandiale se marque également, mais de façon un peu moins prononcée; les concentrations sériques maximums après cette deuxième prise mesurent 7,4 µg/ml en moyenne; elles sont atteintes 1 fois en 1 heure, 7 fois en 2 heures et 3 fois en 3 heures (table 2).

La demi-vie de décroissance dans le plasma mesure 55 minutes en moyenne après la première prise et 58 minutes après la seconde. Les taux sériques demeurent supérieurs à 1 µg/ml pendant 224 et 248 minutes respectivement après la première et la deuxième prise.

L'élimination urinaire a également doublé, le pourcentage restant, par rapport à la dose, voisin du premier groupe, à 60 % en 24 heures (fig. 3); 46 % de l'élimination totale a lieu dans les 6 premières heures et 97 %/6 h après la deuxième prise. La comparaison des quantités émises dans les urines pendant l'heure qui suit la première et la deuxième prise (53 et 25 mg respectivement) confirme l'existence d'un certain retard d'excrétion lorsque le médicament est administré 2 heures après un repas. Mais, là encore, la comparaison des surfaces circonscrites par la courbe des taux sériques montre qu'il ne s'agit pas d'une diminution, mais d'un simple retard dans l'absorption digestive. La table 3 indique les concentrations urinaires d'ampicilline observée après la première prise de 700 mg de pivampicilline.

II. Etude clinique

Méthode

Cette étude porte sur 30 malades, dont 22 femmes et 8 hommes, 20 traités ambulatoirement et 10 hospitalisés, âgés de 16 à 87 ans (moyenne 50,1 ans), d'un poids moyen de 62,2 kg (41 à 90 kg). Tous souffraient de maladies infectieuses — urinaires, respiratoires, gynécologiques, digestives ou sous-cutanées — dont on trouve la répartition à la table 4.

Table 4. Résultats d'un traitement par la pivampicilline (1400 mg/24 h) chez 30 malades.

* 1 malade était porteur de deux foyers d'infection.

G: Guéri
A: Amélioré
E: Echec.

Infections	N.	Aiguës					Chroniques				
			G	A	E			G	A	E	
Urinaires	17	10	8	1	1		7	1	3	3	
Respiratoires	7	5	5	—	—		2	1	1	—	
Gynécologiques	2	1	1	—	—		1	—	1	—	
Sous-cutanées	3	3	3	—	—		—	—	—	—	
Digestives	2	—	—	—	—		2	2	—	—	
Total	31*	19	17	1	1		12	4	5	3	

Ils ont reçu pendant 10 à 14 jours 1400 mg de pivampicilline (Pivatil® MK 191) par jour, répartis sur 24 heures en 4 prises de 350 mg, immédiatement après le repas ou avec 180 ml de liquide. Nous avons exclu de cette étude tous les patients présentant dans leurs antécédents une allergie aux pénicillines, aux céphalosporines ou souffrant d'une mononucléose infectieuse, ceux ayant reçu dans les jours qui précédaient l'affection un antibiotique et ceux dont la culture initiale était négative ou dont l'antibiogramme montrait des germes résistants à l'ampicilline. Dans tous les cas, une culture bactériologique avec antibiogramme était pratiquée avant et après le traitement. Lors d'infections urinaires, une nouvelle culture de contrôle a été répétée 15 jours plus tard.

Le dosage des taux sériques de bilirubine, phosphatase alcaline, transaminase SGP et créatinine, un hémogramme complété par la numération des thrombocytes et un examen d'urine a été pratiqué avant le traitement et à la fin de celui-ci.

Nous considérons arbitrairement les affections comme aiguës ou chroniques selon qu'elles ont durées moins ou plus de 4 semaines. La guérison implique la disparition stable de tous les symptômes et signes pathologiques ainsi que la stérilisation des cultures en fin de traitement et lors des contrôles ultérieurs. On parle d'amélioration lorsque tous les signes et symptômes ont disparu mais sans disparition stable du microorganisme primitif ou encore avec disparition de ce germe mais survenue d'une autre souche sensible à l'ampicilline. Les échecs se caractérisent par la persistance de manifestations cliniques et la persistance du microorganisme

Table 5. Action d'un traitement par la pivampicilline (1400 mg/24 h) sur 39 souches bactériennes dénombrées chez 30 malades.

N.: Nombre de souches					
Erad.: Eradication stable					
Resist.: Apparition d'une souche résistante à l'ampicilline					
Persist.: Persistance du germe initial					
Infections	Germes	N.	Erad.	Resist.	Persist.
Urinaires	E. coli	12	9	2	1
	St. faecalis	5	5	—	—
	Klebsiella	3	2	1	—
	Proteus mir.	3	3	—	—
	Proteus vulg.	1	—	1	—
Respiratoires	Pneumocoques	3	3	—	—
	E. coli	1	1	—	—
	H. influenza	1	1	—	—
	St. β hémolyt.	2	2	—	—
Gynécologiques	St. faecalis	1	1	—	—
	Proteus mir.	1	1	—	—
Sous-cutanées	Staph. aureus	1	1	—	—
	Proteus mir.	2	2	—	—
	Klebsiella	1	1	—	—
Digestives	Salmonella type				
	D Panama	2	2	—	—

primitif ou l'apparition d'une nouvelle souche résistante à l'ampicilline. Les souches sont définies par leurs caractéristiques de sensibilité aux antibiotiques.

Résultats

Les tables 4 et 5 indiquent la nature des affections et des microorganismes en cause ainsi que les effets du traitement par la pivampicilline.

Sur 19 malades atteints d'infections aiguës, 17 ont rapidement répondu à la thérapeutique puis évolué vers la guérison. La défervescence, la disparition des symptômes et la stérilisation stable des cultures bactériennes ont été obtenues en moins de 3 jours dans les cas de pneumonies, pharyngites ou bronchites aiguës et pour 8 cystites sur 10. Un malade atteint d'infection urinaire aiguë a été considéré comme amélioré, une réinfection à *Proteus mirabilis* et entérocoque étant apparue peu après la fin du traitement qui avait entraîné la disparition de la symptomatologie et d'un *E. coli* initial. Le seul échec concerne une patiente hémiparétique qui avait contracté une cystite à colibacilles à la suite d'un cathétérisme vésical. Au sixième jour du traitement, outre l'apparition d'une résistance de l'*E. coli* à l'ampicilline, s'ajoutait une surinfection à *Proteus mirabilis* également résistant à cet antibiotique. La guérison fut obtenue finalement par la gentamycine. La bonne pénétration du médicament dans les tissus relativement peu vascularisés (3) est démontrée dans les infections sous-cutanées qui toutes ont été guéries. Il s'agissait d'une bursite aiguë du coude avec phlegmon, d'une cellulite du périnée consécutive à une épisiotomie et d'un abcès du sein.

Par sa brièveté, le traitement appliqué ici était mal fait pour juguler des infections chroniques. Il a néanmoins permis la désinfection stable de deux patients porteurs de *Salmonella* type D Panama et d'une bronchite évoluant depuis plus de 6 mois. Un autre cas de bronchite chronique avec insuffisance cardiaque n'a

été qu'amélioré. Parmi les 7 infections urinaires chroniques, une seule semble guérie, avec des cultures constamment négatives lors des contrôles ultérieurs. Dans 3 autres cas, les symptômes avaient disparu et le germe initial était éradiqué mais, 15 jours après l'arrêt du traitement, on notait une surinfection comportant 1 à 3 microorganismes, tous moyennement sensibles à l'ampicilline. La cure a été poursuivie par la pivampicilline ou d'autres antibiotiques, sans qu'on puisse parler de guérison stable. On compte enfin 3 échecs, caractérisés par l'émergence en cours de traitement de germes résistants à l'ampicilline. Il s'agissait d'infections mixtes (*E. coli* + *Proteus mirabilis*, *E. coli* + *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* + *Proteus mirabilis*), associées dans tous les cas à une lésion anatomique qui laissait peu d'espoir quant aux possibilités de succès d'un traitement médical: sténose uréthérale avec phlegmon de la paroi vésicale, lithiase urétérale, prostatite chronique. Le traitement a été poursuivi par d'autres antibiotiques et lorsque cela s'imposait, des mesures chirurgicales.

Tolérance

La table 6 résume l'évolution des divers paramètres biologiques étudiés chez 30 malades pour déceler une éventuelle toxicité de la pivampicilline.

L'unique valeur devenue anormale représente une fluctuation minime (bilirubine à 13,2 g/l) probablement indépendante de la thérapeutique. Relevons dans 3 cas la survenue d'une éosinophilie sanguine entre 7 et 14 % durant le traitement. Aucun de ces patients n'a développé d'exanthème ou autre manifestation allergique. Leur nombre d'éosinophiles était retourné à la norme une semaine après l'arrêt de la pivampicilline.

Un malade a présenté au septième jour du traitement un discret exanthème maculo-papulaire fugace, sans éosinophilie sanguine. Chez un hypertendu qui avait des diarrhées habituelles consécutives à la prise de

Table 6. Evaluation de divers paramètres biologiques avant et après 10 à 14 jours de traitement par la pivampicilline chez 30 malades.

	Hémoglobine g. p. 100 ml.	Leucocytes par mm ³	Eosinophiles %	Plaquettes mille par mm ³	Créatinine mg/l	Bilirubine mg/l	Phosphatases alc. u. i./l	Transaminase SGP u. i./l
Moyenne avant le traitem.	13,9	8.159	3,4	215	9,75	8,25	30,56	10,45
Moyenne après le traitem.	13,3	6.400	3,6	204	9,64	8,75	31,03	10,81
Valeurs anormales avant et après le traitement	3	0	1	3	2	2	1	1
Valeurs anormales avant, normales après le traitement	0	6	0	1	0	0	0	0
Valeurs normales avant, anormales après	0	0	3	0	0	1	0	0
Valeurs normales	14 ± 2	> 3.200	1—4	140—250	5—12	< 12	10—54	1—17

guanéthidine, celles-ci ont augmenté d'intensité sous l'effet de la pivampicilline. Un autre sujet signale que ses selles étaient moins bien formées qu'à l'ordinaire, aucun n'a présenté de diarrhées évidentes dues uniquement à l'effet de l'antibiotique. Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre gastrique; ils se manifestent surtout les trois premiers jours du traitement puis s'atténuent malgré la poursuite de celui-ci. Cinq malades se sont plaints de douleurs épigastriques, avec, chez trois d'entre eux, des nausées et de l'anorexie. Ces troubles ont été assez modérés pour permettre de poursuivre la cure. Mais deux autres sujets avaient dû être exclus de cette étude car l'intensité des douleurs gastriques n'a pas permis de poursuivre l'administration de la pivampicilline.

Au contraire d'autres auteurs (31), nous n'avons pas remarqué de différence évidente quant à la tolérance du médicament entre patients hospitalisés ou ambulatoires.

Commentaires

L'administration orale de 250 mg d'ampicilline permet d'obtenir des taux sériques maximums de 1,7 (12) et 2,1 $\mu\text{g/ml}$ (16). Les quantités d'antibiotiques récupérées dans les urines représentent 29 à 41 % de la dose, au lieu de 58 à 67 % après injection (5,16,19). Cela implique que l'absorption digestive de l'ampicilline ne dépasse pas 45 à 60 %, parfois moins encore.

Au contraire, la pivampicilline est pratiquement absorbée en totalité. En effet, les quantités retrouvées dans les urines chez les 20 sujets que nous avons étudiés se situent en moyenne à 61 % de la dose administrée. Elles sont donc semblables à celles obtenues après administration parentérale d'ampicilline (16, 19). Les taux sériques maximums déterminés par la prise orale d'une quantité de pivampicilline correspondant à 250 mg d'ampicilline s'échelonnent entre 3,4 et 5,8 $\mu\text{g/ml}$: ils représentent donc plus du double de ceux que détermine le trihydrate d'ampicilline utilisé jusqu'ici. Ces constatations sont voisines de celles qu'ont pu faire *Jordan* (16), *Foltz* (12) et *Frederiksen* et coll. (13). La moyenne des taux sériques maximums observés par ces auteurs après la prise de 350 mg de pivampicilline se situe entre 4,8 et 5,07 $\mu\text{g/ml}$. La double dose de 700 mg permet d'obtenir des maximums de 6,2 à 10,3 $\mu\text{g/ml}$ dans notre série, 7,4 à 9,1 $\mu\text{g/ml}$ en moyenne pour les auteurs cités plus haut.

Après avoir franchi la paroi digestive, la pivampicilline est rapidement hydrolysée en ampicilline et formaldéhyde. Aussi n'est-on pas surpris de constater que la décroissance des taux sériques d'antibiotique soit identique à celle de l'ampicilline, avec un temps de demie-vie d'environ 45 minutes.

La concentration inhibitrice minimum pour les germes sensibles à l'ampicilline se situe en dessous de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ pour les souches gram positif, sauf le streptocoque faecalis (2 $\mu\text{g/ml}$) et à 4 $\mu\text{g/ml}$ pour la plupart des bacilles gram négatif (10). Ces concentrations sont dépassées en permanence dans les urines lorsque 350 mg de pivampicilline sont administrés toutes les six heures.

Dans le sang, elles sont atteintes au moment des pics d'ampicillinémie. Si l'on admet que, pour les germes les plus sensibles, l'activité thérapeutique se maintient tant que les taux sériques d'ampicilline restent supérieurs à 1 $\mu\text{g/ml}$, nous constatons que cette durée s'étend sur près de 3 heures après la prise de 350 mg et près de 4 heures après celle de 700 mg. La dose forte de 700 mg par prise est recommandée pour les infections extra-urinaires par des germes de sensibilité modérée à l'ampicilline (MIC 4 à 8 $\mu\text{g/ml}$), comme les *Klebsiella*, les *Proteus mirabilis* et certains colibacilles.

La pivampicilline est absorbée plus rapidement lorsqu'elle est prise au terme de 12 heures de jeûne qu'en période de digestion. La fig. 2, qui permet de comparer ces deux situations, montre que les maximums des taux sériques sont plus faibles, plus étalés dans le temps et, dans l'ensemble, plus tardifs si le médicament a été pris 2 heures après un repas, même relativement léger. Il s'agit d'un retard mais non d'une diminution de l'absorption. En effet, les surfaces circonscrites par les valeurs des taux sériques sont identiques quel qu'ait été le moment de la prise. Ces constatations sont identiques à celles qu'ont pu faire *Jones et Finland* (15) pour la phénoxyéthyl-pénicilline ou *Kwan et Loo* (22) pour l'ampicilline. Elles divergent de celle de *Jordan* et coll. (16) qui trouvent des concentrations sériques un peu plus élevées lorsque la pivampicilline a été prise au repas (5,28 $\mu\text{g/ml}$ au lieu de 5,07 $\mu\text{g/ml}$ à jeun), ainsi qu'une récupération urinaire plus complète. Soulignons toutefois que les conditions de prise ne sont pas identiques dans ces deux séries: l'antibiotique avait été donné au début du repas chez les sujets étudiés par *Jordan* et 2 heures après le repas chez les nôtres.

Bien que les différences ne soient pas significatives, le temps de décroissance est un peu plus lent après la deuxième prise du médicament (58 minutes au lieu de 52 minutes dans le premier groupe, 58 minutes au lieu de 55 minutes dans le second). Ce phénomène ne relève pas d'une saturation de l'organisme par l'antibiotique, car l'élimination est presque complète au moment où une nouvelle dose est administrée. Il s'agit plus probablement des conséquences d'un fléchissement du flux plasmatique rénal au cours de la digestion entraînant un certain retard dans l'excrétion de l'antibiotique.

Les résultats obtenus chez 30 malades témoignent de l'excellente efficacité de la pivampicilline, bien évidente dans les infections aiguës. Ils confirment le fait qu'une brève cure d'antibiotique ne permet pas d'obtenir la guérison stable des infections urinaires chroniques, surtout en présence d'une uropathie obstructive.

Les indications de la pivampicilline sont identiques à celles de l'ampicilline, puisqu'il s'agit en fait d'un ester de cet antibiotique, qui se scinde en ampicilline après avoir quitté la lumière digestive et ne se distingue du produit original que par sa meilleure absorption.

La proportion des exanthèmes provoqués par l'ampicilline varie beaucoup selon les auteurs, entre 2,8 et 24 % (1). Elle devrait logiquement être du même ordre d'importance pour la pivampicilline. Notre série, avec un seul rash parmi 30 malades, montre que les réactions cutanées provoquées par la pivampicilline ne seront probablement pas plus fréquentes que pour l'ampicilline. Soulignons toutefois qu'aucun de nos patients ne souffrait d'une affection virale et que le médicament a été arrêté entre 10 et 14 jours, moment à partir duquel se déclenche le plus souvent les éruptions (4). Celles-ci ne résultent pas d'un processus allergique mais plutôt d'une réaction toxique dont l'origine demeure obscure. Le système immunologique semble pourtant intervenir, car la fréquence des manifestations cutanées consécutives à la prise d'ampicilline augmente considérablement dans les affections virales, la mononucléose infectieuse en particulier (1). La survenue d'une éosinophilie chez trois de nos patients est peut être en rapport avec un processus immunitaire.

Pour un antibiotique, l'avantage majeur d'une meilleure absorption réside dans la diminution des manifestations secondaires intestinales. Une enquête conduite chez près de 500 malades traités par la pivampicilline a permis de constater que la fréquence des diarrhées provoquées par cet antibiotique est sensiblement plus faible qu'avec l'ampicilline (16). Chez aucun de nos malades nous avons été confrontés à des difficultés sérieuses d'ordre intestinal. En revanche, la tolérance gastrique du médicament a parfois soulevé quelques problèmes. Il n'est pas exclu que cet inconvénient soit dû à la formaldéhyde libérée lors de l'hydrolyse de la pivampicilline — 700 mg du médicament produisant 42 mg de formaldéhyde (26).

Outre son intérêt pratique, la pivampicilline constitue l'illustration particulièrement intéressante d'une nouvelle tendance dans l'évolution de l'antibiothérapie: la mise au point de dérivés destinés à changer de structure au cours de leur passage à travers l'organisme et, de ce fait, à remplir leur mission de façon optimale. Par exemple, grâce à l'addition d'un groupement indanyl, la carbénicilline devient capable de résister à l'acidité gastrique, mais est alors privée de son pouvoir antibiotique; elle le retrouvera à la suite d'une hydrolyse dans la muqueuse digestive qui libère la carbénicilline active. De même la pivampicilline est beaucoup mieux absorbée que l'ampicilline en raison d'une estérification; ses propriétés antibiotiques seraient modestes, si une rapide hydrolyse en ampicilline ne lui permettait de retrouver toute son efficacité.

Bibliographie

1. Biermann W. C., Pierson W. E., Zeitz J. S., Hoffman L. S., van Arjdel P.: Reactions associated with ampicillin therapy. *J. amer. med. Ass* 8, 1098—1100, 1972.
2. Blanc M. H., Berthoud S., Rudhardt M., Herrera A., Lupinski I., Bourrit C., Fabre J.: Pénicilline V et interactions médicamenteuses. *Praxis* 62, 861—867, 1973.
3. Chisolm G. D., Waterworth P. M., Calvyn J. S., Garrod L. P.: Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid. *Brit. med. J.* 1, 569—573, 1973.
4. Croydon E. A. P., Wheeler A. W., Grimshaw J. J., Atkins W.: Prospective study of ampicillin rash. *Brit. med. J.* 1, 7—9, 1973.
5. von Daehne W., Godfredsen W. O., Roholt K., Tybring L.: Pivampicillin — A new orally active ampicillin ester. 10th Interscience conference on antimicrobial agent and chemotherapy. Chicago, octobre, 1970.
6. von Daehne W., Frederiksen E. et Gundersen W. O.: Acyloxymethyl esters of ampicillin. *J. med. chem.* 13, 607—612, 1970.
7. Dimmerling Th.: Zur Frage der Resorption verschiedener Penicillin-V-Präparate. *Praxis* 59, 1661—1666, 1970.
8. Eichkoff T. C., Kislak J. F., Finland M.: Sodium ampicillin: absorption of excretion intramuscular and intravenous doses in normal young men. *Amer. J. med. Sci.* 249, 163—171, 1965.
9. Fabre J., Milek E., Kalfopoulos P., Mérier G.: La cinétique des tétracyclines chez l'homme. *Schweiz. med. Wschr.* 101, 593—598, 1971.
10. Fabre J., Pitton J. S., Virieux C., Laurencet F. L., Bernhardt J. P. et Godel J. C.: Absorption, distribution et excretion de la doxycycline chez l'homme. *Schweiz. med. Wschr.* 97, 915—921, 1967.
11. Fabre J., Berthoud S., Sitavanc L., Rossier J.: Comportement des antibiotiques dans le tractus digestif. *J. suisse Pharm.* 18, 616—626, 1972.
12. Foltz E. L., West J. W., Breslow I. H., Wallik H.: Clinical pharmacology of pivampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 11, 442—454, 1971.
13. Frederiksen E., Godfredsen W. O., Nielsen B., Roholt K.: Le chlorure de pivampicilline, un nouvel antibiotique à large spectre pour l'administration orale. *Nord. Med.* 86, 1376—1380, 1971.
14. Hany A., Petite J., Robert M., Fabre J.: Klinische Erfahrungen mit Doxycyclin. *Praxis* 57, 56—63, 1968.
15. Jones W. F., Finland M.: Blood levels from orally administered penicillins G and V. Relation to food intake. *New Engl. J. Med.* 253, 754—761, 1955.
16. Jordan M. C., de Maine J. B., Kirby V. M. M.: Clinical pharmacology of pivampicillin as compared with ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 11, 438—441, 1971.
17. Goodman L. S., Gilman A.: The pharmacological basis of therapeutics. 1223—1224, MacMillan édit., New-York, 1970.
18. Kirby V. M. M., Kind A. C.: Clinical pharmacology of ampicillin and hetacillin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 145, 291—297, 1967.
19. Klein J. O., Finland M.: Ampicillin: activity in vitro and absorption and excretion in normal young men. *Amer. J. med. Sci.* 245, 544—555, 1963.
20. Knudsen M. B., Rolinson G. N.: Absorption and excretion of «Penbritin». *Brit. med. J.* 2, 198—206, 1961.
21. Kunin C. M.: Clinical significance of protein binding of the penicillins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 145, 282—290, 1967.
22. Kwan K. C., Loo J. C.: Analyse pharmacocinétique de l'ampicilline. Publication des laboratoires Merck, Sharp and Dohme, West Point, Pa, 1972.
23. von Lars-Bertil Nilson: Langzeitbehandlung mit Pivampicillin-hydrochlorid. Eine klinische toxikologische Studie. *Nord. Med.* 86, 1381—1383, 1971.

24. *Lupinski I., Berthoud S.*: Absorption de la pénicilline V et affections digestives. *Praxis* 62, 959—963, 1973.
25. *Merck, Sharp and Dohme*, Institute for therapeutic research. West Point, Pa. Communication personnelle.
26. *Quin E. L., Cox F., Jones D., Zarins L.*: Clinical experience with parenteral ampicillin. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 4, 226—232, 1964.
27. *Rolinson G. N., Stevens S.*: Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin, «Penbritin». *Brit. med. J.* 2, 191—196, 1961.
28. *Rosenblatt J. E., Barret J. E., Brodie J. L., Kirby V. M. M.*: Comparaison of in vitro activity and clinical pharmacology of doxycyclin with other tetracyclins. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 6, 134—142, 1966.
29. *Ross S., Lovrien E. W., Zaremba E. A., Bourgeois L., Puig J. R.*: Alpha-aminobenzyl penicillin - New broad spectrum antibiotic. Preliminary clinical and laboratory observation. *J. amer. med. Ass.* 182, 238—242, 1962.
30. *Rudhardt M., Herrera A., Denizot M., Chavaz A., Fabre J.*: Irrégularités dans l'absorption des pénicillines administrées par voie orale. *Praxis* 61, 803—808, 1970.
31. *von Schmidt-Mende M., Hofstetter A., Carl P., Keck W.*: Behandlung von Harninfektionen mit Pivampicillinchlorid. *Münch. med. Wschr.* 7, 468—472, 1972.
32. *Sutherland R., Rolison O. P.*: Laboratory and pharmacological studies in men with hetacillin and ampicillin. *Brit. med. J.* 2, 804—808, 1967.

Adresse des auteurs: Policlinique de médecine, 1211 Genève 4.

